Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich

Über Tuberöse Sklerose mit Cordomyom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt

von

Karl Bächle
aus Urach

1939

Buchdruckerei Christian Gulde Tübingen / Lange Gasse 64

Dekan: Professor Dr. Stickl

Referent: Dozent Dr. Schmidt

Korreferent: Professor Dr. A. Dietrich

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet

Die *„Tuberöse Hirnsklerose"* (T. S.) mit der wir uns hier beschäftigen wollen, wurde im Jahr 1880 entdeckt. *Hartdegen* und *Bourneville* beschrieben damals gleichzeitig und unabhängig voneinander das pathologisch-anatomische und das klinische Bild der Erkrankung. Seit jener Zeit hat sich die Forschung ununterbrochen bis zum heutigen Tage damit beschäftigt, Klarheit und Licht in dieses komplexe Krankheitsbild zu bringen. Bis zum Jahre 1908 stand der pathologisch-anatomische Gehirnbefund ganz im Vordergrund und nur dieser ermöglichte es die Zugehörigkeit zu der Krankheit festzustellen und zu umgrenzen. Die klinischen Symptome — Epilepsie und Idotie — die sehr wenig spezifisch sind, ließen nur in den seltensten Fällen eine Diagnose zu. Damit war ein neues Forschungsziel vorgezeichnet, nämlich das der Ermöglichung der Diagnose intra vitam.

Obwohl man sehr bald die beiden bereits erwähnten Krankheitssymptome Epilepsie und geistige Minderwertigkeit mit anderen pathologischen Erscheinungen wie Gesichtsnävi, geschwulstartigen Bildungen der Nieren und des Herzens, gekoppelt sah, ging die klinische Kenntnis der T. S. nur sehr langsam vorwärts. Die Gründe hierfür gehen aus folgenden Ueberlegungen hervor:

1. Nieren- und Herzveränderungen machen nur sehr geringe klinische Erscheinungen.

2. Die Hautnävi kommen fast bei allen Menschen sehr häufig vor und fanden daher ursprünglich keine Beachtung, obgleich sie — wie spätere Autoren feststellten — auf Grund ihres Aussehens und ihrer Lokalisation ein vorzügliches diagnostisches Symptom darstellen.

3. Die anatomischen Befunde waren für den Forscher sehr viel interessanter, als die klinischen Befunde, und zwar auch insbesondere deshalb, weil sie — wie wir am Schlusse unserer Ausführungen noch sehen werden — sehr viele Möglichkeiten der Deutung zulassen.

4. Die von der Krankheit Befallenen starben entweder sehr früh, oder sie landeten in Irrenanstalten., Aus diesen Gründen bekam sie weder der Neurologe, noch der Spezialarzt in die Hände.

Erst *Vogt* und *Neurath* (1908) mühten sich um eine klinische Diagnose. Seit diesem Zeitpunkt haben die klinischen Aeußerungen mehr Beachtung gefunden und die klinischen Gesichtspunkte sind immer mehr in den Vordergrund gerückt worden, so daß wir heute ein wohl noch nicht abgeschlossenes, aber doch klinisch abgerundetes Krankheitsbild vor uns haben.

Die Entwicklung der pathologischen Anatomie der T. S. soll erst im Schlußkapitel „Pathogenese" ihre Würdigung finden.

Unser eigener Fall betrifft ein Mädchen im ersten Lebensjahr. Aus der Krankengeschichte — für deren freundliche Ueberlassung wir der hiesigen Kinderklinik zu Dank verpflichtet sind— erfahren wir folgende Vorgeschichte und folgenden Krankheitsverlauf:

Die Geburt des Kindes war normal. Eine nähere Familienanamnese ist nicht bekannt. Das Kind bekam seit dem Neugeborenenalter Krämpfe. Die Fürsorgerin beobachtete auf der Fahrt zur Klinik Zuckungen in beiden Armen, die in einer Serie von ungefähr acht Minuten Dauer auftraten. Dabei schrie das Kind. Es wurde mit Luminal behandelt, doch sind keine genauen Angaben zu erhalten.

Befund bei der Aufnahme in die Klinik:

23. 3. 1938. Das Kind befindet sich in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind gut durchblutet. Tonus der Muskulatur etwas gesteigert. Hautturgor normal. Fettpolster normal. Das Kind macht einen geistig nicht sehr geweckten Eindruck. Kopf: Große Fontanelle 2 F. K. nicht gespannt. Rachen etwas gerötet, Mundhöhle O. B. Hals: Keine Drüsen, keine Struma. An Lunge und Herz kann kein krankhafter Befund erhoben werden. Nervensystem: Pupillenreaktion auf Licht vorhanden. Patellar- und Achilles Sehnenreflex beiderseits lebhaft. Keine pathologischen Reflexe. Die Lumbalpunktion ergab normalen Druck, klaren Liquor, $^5/_3$ Zellen und negativen Pandy und Nonne.

Krankheitsverlauf: 24. 3. Gestern hatte das Kind einen ungefähr $^1/_4$ Stunde dauernden Anfall. Es lag im Bett und zuckte mit Abständen von ungefähr einer halben Minute zusammen und zwar mit ruckartigem Aufbäumen des Körpers und einmaligem Zucken der Arme. In den Zwischenzeiten war das Kind bei sich.

28. 3. Das Kind fühlt sich am ganzen Körper zeitweise spastisch an und erinnert oft mit dem kläglichen Weinen an eine Meningitis. Im Lumbalpunktat jedoch kein krankhafter Befund. Die Temperatursteigerung läßt sich durch einen organischen Befund nicht erklären. Ueber der Lunge hört man lediglich vereinzeltes Rasselgeräusch.

31. 3. Das Kind erbricht stark und stürzt mit dem Gewicht. Es wird deshalb die Nahrung ausgesetzt. Man hat den Verdacht, daß die immer noch erhöhten Temperaturen zerebraler Natur sind.

2. 3. Das Kind hatte heute wieder einen Krampfanfall von der Art, daß es mit beiden Armen ruckartig in die Luft griff, wie bei einem Umklammerungsreflex eines auf den Rücken gelegten Neugeborenen. Diese Bewegungen werden mehrmals in der Minute wiederholt und dauern einige Minuten. Da bei den Gewichtsstürzen an eine Ernährungsstörung gedacht wurde, obgleich die Stühle nicht schlecht sind, wurde die Nahrung ausgesetzt und mit Buttermilch vorge-

gangen. Für die stark erhöhte Temperatur wird kein Anhaltspunkt gefunden. Auch das Lungenbild ist o. B.

4. 4. Das Kind stürzt ohne ersichtliche Ursache. Es liegt immer apathisch im Bett. Als allgemeiner Anreiz wird ein Terpentinbad gegeben.

9. 4. Die Furunkulose auf dem Rücken ist stärker geworden und machte Incisionen nötig. Das Kind erbricht große Mengen und trinkt nur mühselig.

16. 4. Es wurde ein Versuch gemacht mit Insulin die Gewichtsstürze zu bremsen, aber ohne Erfolg. Da das Kind noch apathischer wird, wird es wieder abgesetzt.

23. 4. Auf dem Rücken hat die Furunkulose weiter um sich gegriffen. Abscedierende Furunkel wechseln ab mit gangränösen Hautdefekten. Möglicherweise wird die erhöhte Temperatur damit erklärt. Teilweise Incision und Verband mit Zinkpaste. Das Kind ist häufig sehr unruhig und schreit fortwährend.

28. 4. In letzter Zeit erholt sich das Kind.

4. 5. Das Kind hatte wieder eine Temperaturwelle. Die Haut auf dem Rücken verschlechtert sich. Es bestehen markstückgroße anergische Geschwüre in der Gegend der Schulterblätter. Am Hinterkopf ebenfalls ein markstückgroßes Geschwür, das den Knochen freilegt.

12. 5. Die Geschwüre werden immer größer und es ist erstaunlich, daß das Kind bei diesem Befund überhaupt noch am Leben ist. Es sieht sehr blaß aus und reagiert in letzter Zeit wieder weniger auf äußere Reize.

18. 5. Das Kind verfällt jetzt stark, die Geschwüre machen weitere Fortschritte und unterhöhlen die Haut, ohne daß sich irgendwo ein Reaktionswall bildet. Vor allem sind die Geschwüre am rechten Glutaeus und am Hinterkopf größer geworden. Das Kind ist von einer erstaunlichen Zähigkeit.

22. 5. Das Kind stirbt heute, nachdem es langsam aber fortlaufend verfallen ist.

Epikrise: Es handelt sich bei dem Kind um eine Idiotie mit Krämpfen, was beides wohl auf eine Gehirnschädigung zurückzuführen ist. Welcher Art diese ist, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Als weitere Zeichen einer cerebralen Schädigung traten bei dem Kind Temperaturen ohne organische Ursachen und starke Gewichtsstürze auf, die sich beide nicht beeinflussen ließen. Im Lauf der Zeit hat sich eine anfangs schon bestehende, leichte Furunkulose weiter verschlechtert, bis schließlich der Körper von Furunkeln übersät war, aus denen sich teilweise Geschwüre bildeten. Diese fielen durch ihre Reaktionslosigkeit und ihr rasches Fortschreiten auf. Sie bestanden schließlich in einem derartigen Ausmaß, daß man sich wunderte, wie sich das Kind so lange am Leben erhalten konnte. Das Kind ging langsam, aber ständig fortschreitend zugrunde.

Klinische Diagnose: Encephalitis, muliple Abscesse, Sepsis.

Zur endgültigen Klärung der Diagnose wurde das Kind am hiesigen Pathologischen Institut obduziert.

Sektionsbefund: (Dozent Dr. Schmidt). Sektion 211/38.

A) Allgemeine Besichtigung: Leiche eines 7 Monate alten Kindes (Mädchen) von 68 cm Länge in sehr dürftigem Ernährungszustand. Totenstarre kaum ausgebildet. Leichenflecke an den abhängigen Teilen nur mäßig vorhanden. Am ganzen Körper, besonders auf dem Rücken, Hals, Unterbauch und der rechten Achsel sind zahlreiche schwärzlich verfärbte Substanzverluste der Haut von Pfennig- bis Fünfmarkstückgröße vorhanden, die teilweise bis auf das Periost reichen und vollkommen ausgetrocknet erscheinen. Vor allem am Hinterhaupt und Gesäß sind solche, hier dekubitusähnliche Stellen vorhanden. Die Extremitäten sind frei davon.

B) Brust und Halsorgane: Das Herz enthält wenig flüssiges Blut. Die Klappen sind zart, weiß und glatt, Foramen ovale geschlossen. Im rechten und linken Ventrikel sind verschiedene gelblich-weiße runde bis zu erbsengroße Knoten (spezielle Beschreibung siehe später!) vorhanden. Die Aorta ist glatt, weiß. Die Oberfläche der Lungen ist glatt. Sie fühlen sich in den Oberlappen lufthaltig an, während die unteren Partien fester, dunkler und blutreicher erscheinen. Die Lungenschlagadern sind leer. Die Luftröhre und ihre größeren Aeste sind ohne Inhalt. Zunge und Gaumenmandeln sind o. B. Die Speiseröhre ist glatt, an einigen Stellen ist die Schleimhaut stark angedaut. Die Schilddrüse ist etwas klein, aber ohne krankhaften Befund.

C) Bauchorgane: Die Milz liegt an normaler Stelle, sie wiegt 14 g und fühlt sich ziemlich weich an. Auf dem Schnitt quillt das dunkelrote Gewebe hervor. Die Nebennieren liegen beiderseits an regelrechter Stelle, auf der Schnittfläche läßt sich Rinde und Mark nicht deutlich unterscheiden, da das Organ schon faulig zersetzt ist. Die Nieren sind beide gleich groß, die Kapsel läßt sich gut abziehen. Die Oberfläche ist glatt. Auf dem Schnitt ist Rinde und Mark gut zu unterscheiden. Das Gewebe ist graurot. Im linken Nierenbecken befindet sich ein etwa linsengroßer, eckiger Nierenstein. Nierenbecken und Harnleiter im übrigen glatt und zart. Der Magen ist beinahe ganz gefüllt mit einer weißlichen, schleimigen Flüssigkeit. Die Schleimhaut ist von der Mitte der großen Kurvatur bis zur Cardia stark angedaut, wodurch während der Sektion die Magenwand an dieser Stelle geplatzt ist. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarms ist dunkelgelb gefärbt. Bei Druck auf die Gallenblase entleert sich aus der Papille flüssige Galle. Die großen Gallengänge sind zart und gut durchgängig. Der Ueberzug der Leber ist glatt, auf der Schnittfläche Läppchenzeichnung kaum erkennbar. Pankreas o. B. Am Darm, Harnblase und den Geschlechtsorganen ist kein krankhafter Befund zu erheben.

D) Kopfsektion: Die Kopfschwarte läßt sich leicht abziehen. Der Schädel ist normal geformt, Nähte gut erkennbar. Das Gehirn wird im Schädeldach liegend herausgenommen. Schon bei der Herausnahme quillt eine sulzige gelblich-weiße Flüssigkeit hervor, von der beinahe die ganze Gehirnbasis bedeckt ist. Beim Betasten des Gehirns fällt auf, daß diffus über Basis und Oberfläche teilweise harte Stellen bis zu Markstückgröße vorhanden sind, so daß das Gehirn im Ganzen sehr fest und hart erscheint. (Eingehende Beschreibung später).)

Anatomische Diagnose: Hauptkrankheit: Tuberöse Hirnsklerose. Todesursache: Sepsis nach Furunkulose. Zahlreiche umschriebene Verhärtungen des Gehirns. Vielfache Myome des Herzens. Starke Aspiration und Aspirationspneumonien der Lungen. Vielfache tiefe Nekrosen der Haut, des Unterhaut-Fettgewebes und des Periost. Starke Abmagerung.

Um tiefer in das Krankheitsbild der T. S. eindringen zu können, wollen wir zunächst die sehr charakteristischen makroskopischen und mikroskopischen pathologisch-anatomischen Befunde genauer betrachten. Es sei vorausgeschickt, daß sowohl die pathologischen Gehirnbefunde, als auch die Bildungen des Herzens Symptome der T. S., sind. Die nun folgende eingehende Beschreibung muß sich also auf beide Organe erstrecken.

I. Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde.

A) Gehirn.

1. Rindenherde: Beide Hemisphären sind mit Herden von Pfennig- bis Fünfmarkstückgröße übersät. Diese Herde heben sich vom dunkeln Grau der Großhirnrinde durch ihre hellere Farbe ab und da sie sehr hart und derb sind, lassen sie sich beim Betasten sehr leicht von den gesunden, weichen Windungsteilen abgrenzen. Ohne Weiteres lassen sich zwei Arten von Großhirnherden unterscheiden.

1. Langgestreckte Herde, die innerhalb einer normalen Windung verlaufen. Diese hypertrophische Windung überragt dann das Profil der Gehirnoberfläche.

2. Herde, die unabhängig vom Windungsverlauf runde, über mehrere Windungen hin sich erstreckende sklerotische Bezirke bilden.

Wie steht es nun mit der Verteilung der Herde auf der Gehirnoberfläche? Zunächst ist eine Regelmäßigkeit überhaupt nicht festzustellen. Ganz frei von Herden sind lediglich Kleinhirn, Mittelhirn und verlängertes Mark. Am stärksten befallen ist der Stirnlappen, der alle Größenordnungen von Knoten der beiden oben erwähnten Typen beherbergt. Dann folgt der Hinterhauptslappen, der durch seine großen Knoten des zweiten Typus auffällt. Im Scheitel- und Schläfenlappen finden sich etwas weniger Herde, als in den oben

erwähnten Gehirnteilen. Bemerkenswert für die späteren klinischen Betrachtungen ist die Tatsache, daß auch der Gyrus praecentralis (Bewegungssphäre) verschiedene Herde aufweist.

Im makroskopischen Durchschnittsbild heben sich die befallenen Windungen — noch deutlicher, als bei der Oberflächenansicht — durch ihre hellere, fast weiße Farbe vom umgebenden Grau der gesunden Windungsteile ab. Die Kuppe der sklerotischen Windungen ist meist stark verbreitert und ergibt so zusammen mit dem schmal gebliebenen Stiel ein pilzförmiges Schnittbild. Die Grenze zwischen Rinde und Mark ist auf der Höhe der Windung teils verschwommen, teils überhaupt ganz verwischt. Letzteres trifft man insbesondere dann, wenn es sich um Herde handelt, die weit ins Mark hineinreichen. Die Rindenzeichnung ist gegen den Sulcus hin wieder deutlich zu erkennen, auch scheint das Windungstal nur ganz selten sklerotisch verändert zu sein. Die Herde dringen oft sehr weit ins Mark vor, doch reichen sie nur in ganz seltenen Fällen bis in den Ventrikel hinein. Die großen Herde zeigen noch eine Besonderheit, sie besitzen nämlich häufig auf der Höhe der Windung eine kraterförmige Einziehung.

2. *Markherde:* Isolierte Markherde sind nicht feststellbar, nur die oben schon erwähnten Rindenherde, die ins Mark übergreifen, kann man im makroskopischen Durchschnittsbild erkennen.

3. Ventrikelknoten: In das Lumen der Seitenventrikel ragen zahlreiche stecknadel- bis erbsgroße und hart sich anfühlende Knötchen hinein. Die Knötchen sitzen in beiden Ventrikeln jeweils entlang der Grenzlinie zwischen Thalamus und Corpus striatum, ferner lateral davon an den Ventrikelaußenwänden. Im linken und rechten Seitenventrikel beschränkt sich der Sitz der Knötchen auf die horizontale pars zentralis, während Vorder- Hinter- und Unterhorn frei von Knötchen sind.

Im linken Ventrikel sind die Knötchen stecknadel- bis hirsekorngroß und sind in einer Zahl von 30—40 perlschnurartig eng aneinander gereiht.

Im rechten Ventrikel finden sich nur zirka 15—20 größere (hirse- bis erbsgroße) runde Höckerchen.

B) Herzbefund.

Im linken und rechten Ventrikel findet man kleine tumorartige Bildungen von Erbsgröße. In beiden Vorhöfen sind letztere nicht vorhanden. Die Bildungen liegen subendocardial und bedingen eine hökkerige Verwölbung des Endocards. Legt man die Knötchen frei, so findet man sie kugelförmig begrenzt und scharf von dem umgebenden Myocard abgesetzt.

Die Zahl der Knötchen betrug im rechten Ventrikel 5, im linken 7. Davon liegen je 2 im Septum, die übrigen verteilen sich auf die ganzen Ventrikelinnenflächen.

II. Mikroskopische pathologisch-anatomische Befunde.

Um über die histologischen Veränderungen in den sklerotischen Gehirnherden (Rindenherde und Ventrikelknoten und der Knotenbildungen des Herzens Aufschluß zu bekommen, wurden folgende Gewebsblöcke hergestellt. Gehirn: Sechs Gewebsblöcke aus jeweils verschiedenen sklerotisch veränderten Hirnwindungen (dazu ein Block als Kontrollpräparat durch eine gesunde Hirnwindung). Zwei Blöcke, die durchgehende Schnitte von den Gehirnherden bis zur Ventrikelwand ermöglichen. Ferner wurden zwei Blöcke von Ventrikelknötchen (dazu ein Block für Kontrollschnitte durch die gesunde Ventrikelwand) hergestellt. Des weiteren verschiedene Blöcke für Schnitte durch das Mittelhirn (corpora quadrigemina und aquaeduct) die aber keinerlei pathologische Veränderungen erkennen ließen.
Herz: Blöcke von zwei verschiedenen Knötchen.

An Färbemethoden gelangeten zur Anwendung: Bei Gehirnschnitten H. E., van Gieson, Azocarmin-Anilin (Azan), Holzer (Glia-Spezialfärbung) und Weigerts Markscheidenfärbung, ferner zum Nachweis von Glykogen die Färbung nach Best. Bei Herztumoren: H. E., van Gieson und Eisenhämatoxylin (Heidenhain), dazu wieder Glykogenfärbung nach Best.
Im Folgenden sollen die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen geschildert werden und zwar in der Reihenfolge der obigen makroskopischen Besprechung.

A) Gehirn.

1. Rindenherde: Wir wollen gleich auf die Punkte lossteuern, die uns von makroskopischen Betrachtungen her am bedeutendsten erschienen. Die harte Konsistenz der Herde läßt uns eine entsprechend starke Gewebsverdichtung erwarten. Deshalb gilt die erste Betrachtung der pathologischen Veränderung der

a) Neuroglia: van Gieson und H. E. färben das zentrale Gewebe nur sehr wenig differenziert. Deshalb steht unser Giesongliabild gar nicht im Verhältnis zu dem sehr deutlichen Tastbefund, doch ist eine Gliaverdichtung bei van Gieson immerhin deutlich zu erkennen und zwar sind Gliazellen und Gliafasern im selben Verhältnis vermehrt. Das deutlichste Bild der Gliavermehrung ergibt die Gliaspezialfärbung nach Holzer. Diese Methode läßt auch eine speziellere Beschreibung der Gliaverteilung in den Rindenherden zu. Vorher muß aber noch betont werden, daß auch das Holzerbild noch bei weitem nicht unsere Erwartungen in Bezug auf den Tastbefund erfüllt. Dies kann nur dadurch erklärt werden, daß in den sklerotischen Bezirken irgendwelche physikalisch-chemische Veränderungen den Kolloidzustand des Gewebes derart umstimmen, daß diese harten, derben Herde entstehen.

Holzerbild: Es zeigt, daß fast ausschließlich die Höhe (Scheitel) der Windung befallen ist und der runde Herd nur an dieser Stelle die Gehirnoberfläche erreicht, die Sulci also von Herden frei sind. In verschiedenen Fällen sehen wir, wie schwammiges, aufgelockertes (brüchiges) Gewebe den Uebergang von den gesunden zu sklerotisch veränderten Windungsteilen markiert. Die Glia ist nicht gleichmäßig im ganzen Herd verteilt, sondern es ist eine gewisse Schichtung mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Zunächst ist eine äußere Gliaschicht mit dichtem, büschelförmigem Gliafaserflechtwerk vorhanden. Diese Gliaschicht nimmt den Raum der lamina zonalis und noch einen kleinen Teil der lamina granularis ext. ein. Dann folgt nach innen eine ganz wesentlich gliaärmere Schicht mit schönem, feinfaserigem Gliafasernetz. Von der oben erwähnten zonalen Gliaschicht sieht man an manchen Stellen dichte Gliazapfen in die Tiefe wuchern. Diese letzteren reichen entweder nur bis in die gliaärmere zweite Schicht, oder noch tiefer in eine dritte an Gliafasern und Gliazellen wieder reichere Schicht, die zwar nicht so dicht ist, wie die erste Schicht, aber viel breiter ist. Die im makroskopischen Teil erwähnte Einziehung auf der Höhe der Windung zeigt jetzt die Besonderheit, daß die Breite der Eindellung die Basis eines mächtigen, in die Tiefe wuchernden Gliafaserkegels bildet. Man wird dabei an narbige Einziehungen erinnert. Von der oben erwähnten dritten Gliawucherschicht folgen in Richtung zum Mark wieder gliaärmere Schichten, die je nach Umfang der Herde schon tief im Mark liegen können und zur normalen Markschicht überleiten. Gegen die Sulci hin werden die erwähnten Gliaschichten schmäler und dichter und gehen in der Richtung zum Windungstal in das Gliabild einer normalen Hirnrinde über. An zelligen Gliaelementen sind neben den normalen an Zahl stark vermehrten Astrozyten- und Mikrogliaformen „Riesenzellen" mit einer Menge Fortsätze und plumpen Zelleib zu erkennen, deren Abkunft nur teilweise als gliös bezeichnet werden kann (Riesenastrozyten). --

Was nun weiter interessiert, sind die Veränderungen an den nervösen Elementen der Gehirnsubstanz, deshalb folgen nun die Nervenzellbefunde.

b) Nervenzellbefunde: In erster Linie fällt die verwischte Rindenschichtung auf. Am schönsten zeigt das Azanpräparat die falsche Gewebsmischung. Wir haben ein schönes, typisches Beispiel für ein Hamartom, denn Ganglienzellen, Gliazellen und die sogenannten „Großen Zellen" sind ohne jegliche Architektonik durcheinandergewürfelt. Auf die letzterwähnten „Großen Zellen" will ich später gesondert eingehen.

Die Pyramidenzellen sind in den Herden stark an Zahl vermindert und zwar ist die Verminderung am stärksten in der Mitte der Herde. Oft findet man atypische Zellen (und zwar atypisch in Größe Form und färberischem Verhalten), die man weder mit Sicherheit unter

Nervenzellen noch unter Gliazellen einreihen kann. Diese müssen uns unten noch beschäftigen. Manche der atypischen Zellen allerdings darf man wohl als Abkömmlinge der Neuroblasten annehmen. Bielschowsky hat dies auch schon mit seinen Spezialmethoden gezeigt und bewiesen. Er hat auch verschiedentlich Zeichen unfertiger Entwicklung. Neuroblastenformen, Auflösung der Nissl'körper und sonstige atrophische Zustände beschrieben. — Wie man leicht erkennen kann, stehen Nervenzellveränderungen und Gliawucherung in ganz engem Zusammenhang..

Das auffallendste histopathologische Merkmal der sklerotischen Herde bei T. S. stellen die sogenannten „Großen Zellen" dar. Sie waren für die Forschung lange Zeit das interessanteste Objekt, weil sie gleichzeitig für die Auffassung des Gesamtkrankheitsbildes der T. S. (zusammen mit den somatischen Befunden) von ausschlaggebender Bedeutung sind.

c) Die „Großen Zellen": Es handelt sich dabei um unreife Zellen mit plumpem Zelleib und auffallend großen, blasigen Kernen. Die Kern-Plasma-Relation ist also sehr stark gestört. Die Zellen liegen fast ausnahmslos auf die sklerotischen Herde beschränkt, und zwar liegen sie sehr zahlreich in der äußersten Rindenschicht (lamina zonalis) und in der Mitte der Herde, sehr oft in Haufen zusammenliegend. Man sieht sehr häufig Mitosen mit typischen Kernteilungsfiguren dieser „Großen Zellen". Letzterer Umstand beweist, daß diese Zellen keine so hohe Differenziehrungsstufe einnehmen, wie die Ganglienzellen. (Das beweist auch das verschiedene färberische Verhalten bei der Azanfärbung). Nach der Form der „Großen Zellen" und dem Verhalten ihrer Fortsätze kann man sie in drei Gruppen einteilen.

1. Ganglienzellartige, an Pyramidenzellen erinnernde Gebilde mit wenig Ausläufern.

2. Gliazellartige, an Astrozyten erinnernde Formen mit vielen Ausläufern.

3. Undefinierbare Elemente, über deren Genese erst *Bielschowsky* einigermaßen Klärung schaffte. Es handelt sich nämlich nicht um Uebergangsstufen zwischen 1 und 2, sondern um eine den Glio- und Neuroblasten gemeinsame Matrixzelle, die in ihrer Differenzierung derart gestört wurde, daß sie ohne jeglichen Differenzierungsplan weiter vegetierte. Auf die genetischen Gesichtspunkte wird unten eingegangen werden.

Auch in gesunder Hirnrinde finden sich vereinzelt diese „Großen Zellen". Bemerkenswert ist noch, daß diese abnormen Zellformen manchmal enge Beziehungen zu den Gefäßen zeigen und sich ganz eng an deren Lumen anlehnen. Dies deutet auf Astrozytenverwandtschaft hin.

Von Interesse ist jetzt nur noch das Verhalten der Blutgefäße in den Rindenherden. Ich habe die Gefäße in den Herden normal ge-

funden, vielleicht am Rande der Herde an Zahl etwas vermehrt. Entzündliche Erscheinungen fehlen. Ganz selten sieht man unbedeutende Gefäßveränderungen in Richtung Wandverdickung. Auffallend sind ferner die auch von *Helmke* erwähnten Gewebslücken, die jeweils um Nerven und Gliazellen auftreten. Der Glykogennachweis nach Best in diesen Lücken war leider negativ, da nur formolfixiertes Material zur Verfügung stand.

2. *Markherde:* Größere Herde konnten nicht gefunden werden. Dagegen sah ich in verschiedenen Fällen die oben erwähnten „Großen Zellen" in Zellgruppen von 5 bis 6 im Mark versprengt.

3. *Ventrikelknötchen:* Die Ventrikelherde sind ringsherum von einem feinfaserigen Glianetz umgeben, das gegen das Ependym hin die größte Ausdehnung erlangt (subependymärer Gliafaserfilz). Das Ependym ist normal, einreihig, und entsprechend den Knoten vorgebuckelt. Ist diese Vorbuckelung zu stark, so kann der Ependymsaum auch gesprengt sein. Im Holzerpräparat zeigt sich das oben erwähnte feinfaserige Fasernetz am schönsten und man sieht auch, daß nur die Fasern, nicht aber die Zellen vermehrt sind. Der Knoten färbt sich mit allen Methoden bedeutend dunkler als die Umgebung. Er besitzt im Gegensatz zum subependymalen Filz ein stark vermehrtes, dichtes, derbfaseriges Glianetz. In der Mitte des Herdes sieht man Wirbelbildungen der Gliafasern. Die Peripherie des Knotens besteht mehr aus Fasern, das Zentrum mehr aus Zellen.

Auch hier springen wieder plumpe Zellformen ins Auge, die an die „Großen Zellen" der Rinde erinnern. Einen Teil dieser Zellen kann man auf Grund derselben Färbbarkeit (Holzer) wie normale Gliazellen, ferner auf Grund ihrer vielen Ausläufer als Riesenastrozyten ansprechen. Man findet auch runde, unförmige Zellformen, daneben bandartig aneinandergereihte spindelige Riesenzellen. Diese letzteren findet man oft in Längsteilung begriffen. In der Mitte der Knoten ist das Gewebe etwas aufgelockert (mehr Zwischenräume) und es finden sich derbere, dickere, wirbelförmig angeordnete Gliafasern. Die Gefäße um die Knoten sind vermehrt, zum Teil besitzen sie verdickte Wände.

B) Histologie der Bildungen des Herzens.

Im Giesonpräparat färbt sich das Geschwulstgewebe gelbbräunlich, etwas blasser, als das umgebende Myocard. Es ist ein netzartiges sehr weitmaschiges Gewebe. Dieses Netz wird von zarten, gelbbräunlichen Fibrillen gebildet. In der Maschenlichtung befindet sich ein ziemlich großer Plasmaleib, der große bis zu 5 scharf begrenzte Kerne enthält. Deutliches Kerngerüst. Mitosen. Diese Zellen nehmen nicht den ganzen Maschenhohlraum ein, sondern nur die Hälfte oder noch weniger. Der Zellkörper scheint spinnenartig im Maschenlumen aufgehängt zu sein, denn er sendet nach allen Richtungen Ausläufer zu den Lumenwänden aus. Man wird unwillkürlich an das Zellbild

der multipolaren Ganglienzellen erinnert. Da in den Geschwulstartigen Zellen Querstreifung zu erwarten war, so untersuchten wir auch daraufhin. An dünnen Giesonschnitten ließ sich jedoch eine Querstreifung nicht erkennen, weshalb noch E. H. (Heidenhain)-Färbung an dünnen Schnitten angewandt wurde. Diese letzteren zeigen nicht nur sehr schön die Zellstruktur der Geschwulstzellen des Cordomyoms *(Fischer-Wasels)*, sondern auch die Querstreifung an ihren Ausläufern. Die zentralen Teile des Zellkörpers lassen eine Querstreifung nicht erkennen. Zu erwähnen wäre noch, daß die „Geschwulstzellen" nach Heidenhain sehr viel stärker färbbar sind, als das normale Gewebe. Im Lumen der Maschen konnten nach Best vereinzelte Glykogenkörnchen gefunden werden.

Die Literatur verwendete seither für die vorliegende geschwulstartige Bildung des Herzens die allgemeine Bezeichnung für Muskelgeschwülste „Rhabdomyom", doch ist nach Vorschlag von *Fischer-Wasels* „Cordomyom" die klarere Bezeichnung. *Fischers* Argumente werde ich unter der „Formalen Genese des Cordomyoms" anführen.

Zusammenfassung der pathologischen Befunde.

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um für die T. S. ganz charakteristische makroskopische und mikroskopische Gehirn- und Herzveränderungen.

1. Typische Rindenknoten, die durch mäßige Gliawucherung neben stark veränderten Ganglienzellen und den viel umstrittenen „Großen Zellen" charakterisiert werden. Befallen ist das ganze Gehirn, mit Ausnahme des Kleinhirns, Mittelhirns und verlängerten Marks.

2. Ausgesprochene Markherde sind nicht festzustellen, nur einzelne Gruppen versprengter „Großer Zellen".

3. In beiden Seitenventrikeln fanden wir jeweils entlang der Grenzlinie zwischen Thalamus und Corpus striatum eine sehr große Zahl stecknadel- bis hirsekorngroße Knötchen. Im speziellen Bau zeigen sie an der Peripherie einen ausgedehnten, feinen subependymären Gliafaserfilz, zentral findet sich derbe, dicke Gliafaserung mit Zellnestern, deren Zellen bandartig aneinandergereiht sind und als Riesenastrozyten imponieren.

4. Im rechten und linken Herzventrikel, sowie in der Scheidewand befanden sich erbsgroße Bildungen, die nach ihrer Struktur als Cordomyome anzusprechen sind.

Die Klinik der „Tuberösen Sklerose".

Wenn ich eingangs erwähnte, daß wir heute ein abgerundetes, klinisches Bild der T. S. haben, so will ich jetzt versuchen, dieses Bild zu skizzieren (natürlich kann es sich nicht um eine erschöpfende Darstellung handeln.), und soweit möglich den eigenen Fall einzu-

flechten und kritisch zu überprüfen. Gleichzeitig sollen uns die pathologischen Befunde dazu dienen, klinische Symptome zu verstehen. —

Die T. S. ist auch heute noch eine recht seltene Erkrankung. Das geht daraus hervor, daß nur wenig über 150 Fälle in einem Zeitraum von 50 Jahren (trotz großen wissenschaftlichen Interesses) literarisch bearbeitet wurden. Am hiesigen pathologischen Institut ist es in den letzten 10 Jahren der erste Fall.

Das Leiden beginnt in weitaus den meisten Fällen in frühester Kindheit und zwar ist das männliche Geschlecht in weit höherem Maße befallen, als das weibliche. Aufschlußreich ist die Statistik von Gallus, der unter 72 Befallenen 46 Fälle männlichen Geschlechts zählte. Die ersten klinischen Anhaltspunkte gibt das Auftreten von Krampfzuständen, wie es der eigene Fall in typischer Weise demonstriert. Seit dem Neugeborenenalter sind Krämpfe an den Armen und ruckartiges Aufbäumen des Körpers festgestellt worden. Diese Anfangssymptome können sich nun in langsamer oder rascher Folge zum gegenwärtigen Bild der Epilepsie entwickeln. Leider lassen sich die epileptischen Anfälle bei T. S. von „Genuiner Epilepsie" nicht unterscheiden. Wie wir weiter unten sehen werden, spielt der status epilepticus als Todesursache bei T. S. eine wichtige Rolle. Rufen wir uns ins Gedächtnis zurück, daß Knoten im Gyrus praecentralis gefunden wurden, so sind die obigen Erscheinungen recht gut verständlich und es wundert nicht, wenn in den verschiedenen Fällen der Literatur Lähmungserscheinungen aller Art beobachtet wurden. Häufig erfährt man, daß Kinder infolge lähmungsartiger Schwäche der Beine nie laufen lernen, daß Halbseitenlähmungen, Paresen eines Gliedes, ,oder Kontrakturzustände auftreten. Auch die in unserem Fall festgestellte Steigerung des Muskeltonus („Kind fühlt sich spastisch an") liegt in derselben Linie.

Etwas später als die ersten Krampfanfälle treten Zustände der Störung in der geistigen Entwicklung auf, was zweifellos durch das Wachstum der diffusen Gehirnherde bedingt ist. *Vogt* hat uns die schon von *Pelizzi* stammenden Hauptsymptome der Geistesstörung mitgeteilt. Sie bestehen 1. In einem Stillstand der geistigen Entwicklung. 2. In einem förmlichen Rückschritt, in dem die erworbenen geistigen Fähigkeiten wieder verloren gehen. Der geistige Verfall äußert sich in Matt- und Stumpfwerden, Schlafsucht, Gleichgültigkeit und Verblödung.

Ueberblicken wir unseren Fall daraufhin, so deutet die beobachtete dauernde Schlafsucht und „der geistig nicht sehr geweckte Eindruck" den das Kind macht auf einen Stillstand in der geistigen Entwicklung hin. Charakteristisch für den Stillstand ist ferner der beobachtete Umklammerungsreflex, der sonst nur bei Neugeborenen zu finden ist.

Während Epilepsie bei T. S. immer vorhanden ist, kann die oben beschriebene Idiotie oder überhaupt psychische Defekte vollkommen

fehlen. Dies kann dadurch erklärt werden, daß einmal die Gehirnherde sehr klein sind, und das andere Mal durch eine Lokalisation der Herde außerhalb der wichtigen Zentren.

Fragen wir uns nun, ob eine Diagnose aus Gehirnsymptomen (Epilepsie und Idiotie) ermöglicht werden kann, so kommen wir zu einer negativen Beantwortung. Eine differentialdiagnostische Unterscheidung von genüiner Epilepsie bzw. Gehirntumoren aller Art ist bei den für T. S. gänzlich unspezifischen Gehirnsymptomen unmöglich. Unsere klinischen Betrachtungen müssen deshalb die somatischen Erscheinungen der T. S. beleuchten.

Wie wir gesehen haben, ist der Gehirnprozeß mit einem Cordomyom des Herzens gekoppelt. Es fragt sich nun, ob das Zusammentreffen der beiden Fehlbildungen Zufall ist, oder ob es sich um eine gemeinsame Ursache handelt. Eine erste Antwort gibt uns die Statistik von Gallus, die unter 78 Fällen von T. S. 41 Nieren-, 28 Haut-, 25 Haut-Nieren- und 8 Herzfehlbildungen zählte. Berücksichtigt man noch, daß dieser Komplex durch Koppelung der T. S. mit Netzhauttumoren (1921 von v. d. Höve entdeckt!) und mit schweren körperlichen Entartungserscheinungen wie Aplasie der Ovarien, Infantilismus des Uterus, Atrophie der Testikel und Ausbleiben der Pubertät erweitert wurde, so erkennt man die enge Zusammengehörigkeit der Gehirnherde und der oben angeführten somatischen Erscheinungen. Beide Teile sind Ausdruck einer allgemeinen Entwicklungsstörung. Da diese Entwicklungsstörung alle drei Keimblätter betrifft, so muß man eine Schädigung der Keimzelle annehmen. *(Schuster).*

Unsere im Herzen gefundenen Bildungen machten keinerlei klinische Beschwerden. Dies steht ganz im Gegensatz zu *Vogt,* der schreibt: „Herztumoren, wo sie sich finden, treten scheinbar in diesen Fällen früh im Leben auf und setzen so diesem selbst schon eher ein Ziel, als eine Erkennung des psychischen Bildes möglich ist". Wir sahen das Gegenteil, nämlich sehr große Widerstandsfähigkeit gegen die sehr umfangreiche Sepsis. Tod durch Herzversagen kam also nicht in Frage, denn es ist auch nicht vorstellbar, daß diese kleinen Knötchenbildungen eine Herzmuskelinsuffienz bedingen. Daß diese Ueberlegungen richtig sind, beweisen die von *Steinbiß* beschriebenen Fälle von Cordomyomen bei T. S. Er fand nämlich unter 6 Fällen dreimal ein Alter von 16, 21 und 35 Jahren. Damit dürfte *Vogts* Annahme widerlegt sein. Daß Herztumoren bisher so selten beobachtet wurden, hängt damit zusammen, daß die Idioten in Anstalten, die ein höheres Lebensalter erreichten, nie obduziert wurden.

Es ist hier nicht der Raum, alle oben erwähnten somatichen Erscheinungen zu beschreiben, aber es sei nochmal auf die große Bedeutung für die klinische Diagnosenstellung hingewiesen. Wenn wir neben Epilepsie und Idiotie typische Adenome der Hautdrüsen im Gesicht oder am Körper finden, wenn Knotenbildungen in der Netz-

haut vorliegen oder Nierenerscheinungen festzustellen sind, muß immer an T. S. gedacht werden. Auch eine Stauungspapille kann einen diagnostischen Hinweis geben. In den letzten 25 Jahren sind schon recht viele Diagnosen intra vitam gestellt worden. Natürlich wird es immer Fälle geben, die nicht erkannt werden. Da bei unserem Fall außer den unspezifischen Krämpfen und einer noch kaum erkennbaren Idiotie keinerlei klinische Symptome feststellbar waren, war es schlechthin unmöglich, eine T. S. zu diagnostizieren (auch ein Netzhautbefund bzw. eine Stauungspapille konnte in der hiesigen Augenklinik nicht festgestellt werden).

Zur Vervollständigung des klinischen Bildes seien noch einige Daten über Lebensdauer und Todesursachen angeführt. Die Lebensdauer ist allgemein sehr stark herabgesetzt. Nach der Statistik von Gallus sterben in den ersten 5 Jahren ein Drittel der mit T. S. Befallenen, das 10. Lebensjahr erreichen nicht mehr als 50 Prozent, zwischen 10 und 20 Jahren sterben nochmals 25 Prozent und älter als 30 Jahre werden nur noch sehr wenige Träger der Krankheit. Welches sind nun die Todesursachen? Erwartungsgemäß stirbt der größte Prozentsatz (wie bei genuiner Epilepsie) im status epilepticus oder im Anfall und zwar rund 25 Prozent. Dann folgen Tuberkulose und Pneumonie. Ein kleiner Prozentsatz stirbt an Urämie (was zum Teil auf zur T. S. gehörige Nierentumoren zurückzuführen ist) und an akuten Infektionskrankheiten. Auch in unserem Fall sehen wir eine verminderte Widerstandsfähigkeit und Abwehrkraft des Organismus gegen die Furunkulose. Andere Todesursachen fallen nicht besonders auf.

Im Schlußkapitel unserer Arbeit wollen wir nun pathogenetische Betrachtungen in den Mittelpunkt stellen, da sie den Stand unseres heutigen Wissens am besten charakterisieren und auch Gelegenheit geben, zu noch ungeklärten schwebenden Fragen Stellung zu nehmen, und weiterhin die jüngsten Forschungsergebnisse zu beleuchten.

Pathogenese.

Die Vorstellungen von der causalen Genese (Aetiologie) der T. S. haben sich in letzter Zeit stark gewandelt. Bis zum Jahre 1913 sah man die Ursache der T. S. in keimschädigenden Einflüssen aller Art, wie Potatorium, Epilepsie, Tuberkulose in der Ascendenz. Schuster verdanken wir einen wertvollen Fortschritt in der Auffassung der T. S. Auf Grund seiner ausgedehnten familienanamnestischen Untersuchungen seiner Fälle bezeichnete er die T. S. als eine „endogene hereditär-familiäre Krankheit". An Hand des heute bereits vorliegenden Materials nimmt man, wenn man die ausgebildeten Fälle im Auge hat, recessiven Erbgang an. Betrachtet man jedoch Hautnävi, Cordomyome, Nierentumoren und Netzhautgeschwülste als Phänotypen des Leidens, so muß man einen dominanten Erbgang

mit Manifestationsschwankungen annehmen. *Illing* äußerte am 11. 11. 35 vor der Berliner Neurologischen Gesellschaft folgendes: „Die T. S. ist eine Erbkrankheit im Sinne des „Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses" eine schwere erbliche körperliche Mißbildung, bei der die „anatomische Ursache des Schwachsinns und der Epilepsie vererbt wird. Der Erbgang zeigt unregelmäßige Dominanz". Illing beruft sich also auf Punkt 8 des „Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses". Demnach ist die T. S. eine Erbkrankheit, bei der die Sterilisation erst dann angezeigt ist, wenn man auch den Ausführungsbestimmungen des Punktes 8 gerecht geworden geworden ist.

1. Die körperliche Mißbildung muß so schwer sein, daß die Anpassung ans Leben erschwert ist.

2. Die Vererbung muß nach den Erfahrungen der ärztlichen Wissenschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sein..

Punkt 1 wird wohl in den weitaus meisten voll ausgeprägten Fällen von T. S. erfüllt sein, während man bei Punkt 2 mindestens eine familiäre Belastung voraussetzen muß. Da nur sehr wenige Individuen das fortpflanzungsfähige Alter erreichen, so wird eine Sterilisation nur selten praktisch in Frage kommen. Die oben erwähnten starken Manifestationsschwankungen erschweren die Erkennung und damit die Bekämpfung der Krankheit sehr stark. Da ferner zuweilen ganze Generationen keinerlei Anzeichen der Erkrankung erkennen lassen (unregelmäßige Dominanz), so wird immer eine große Zahl von Ueberträgern der Krankheit, die nur genotypisch belastet sind der viel geringeren Zahl phäno- und genotypisch Belasteter gegenüberstehen. Die letzterwähnten ausgeprägten Fälle zu diagnotizieren wird nur durch enge Zusammenarbeit aller medizinischen Spezialdisziplinen (Nerven- Kinder- Haut- und Augenheilkunde sowie der Chirurgie) möglich sein. Da eine Therapie bei T. S. überhaupt unmöglich ist, so ist die Sterilisation die einzig wirksame Bekämpfung des Leidens.

Eine nochmalige Nachfrage in der Familie unseres befallenen Kindes hat nun doch zu einem Ergebnis geführt, das wir anführen wollen, um das Material für eine weitere Verwertung nicht verloren gehen zu lassen. 1. Das Kind K. hat zwei Geschwister im Alter von 4 und 8 Jahren, beide ohne Anzeichen von Erbkrankheiten, wenigstens solcher grober und offensichtlicher Art.

2. Auch die Eltern sind gesund. Die geistigen Fähigkeiten der Mutter sind zwar nicht überwältigend, eine ausgesprochene Beschränktheit liegt jedoch nicht vor.

3. Von Geisteskrankheit ist in der Familie des Mannes nichts bekannt. Sein Vater starb mit 75 Jahren, die Mutter lebt noch und ist gesund. Er hat außerdem 7 gesunde Geschwister. Die Familienverhältnisse der Frau sind nicht genau zu erfahren. Sie ist unehelich geboren. Ihre Mutter ist gesund, ebenso einige Halbgeschwister,

deren Anzahl noch nicht einwandfrei genau angegeben werden kann. Der Vater der Frau lebt möglicherweise noch, ist seiner Tochter aber unbekannt, wie auch die Gesundheitsverhältnisse seiner Familie.

An Hand unserer mikroskopischen Hirn- und Herzbefunde wollen wir uns nun zum Schluß mit der formalen Genese beschäftigen.

I. Formale Genese der Hirnherde.

Die Rindenherde des Gehirns zeigen — wie wir gesehen haben — zwei charakteristische Befunde, nämlich die sogenannten „Großen Zellen" und die Gliawucherung. Die französische Schule glaubte zunächst, einen entzündlichen Vorgang vor sich zu haben. Dieser Standpunkt wurde bald als unhaltbar verlassen zugunsten der Auffassung, die *Hartdegen* vertrat. *Hartdegen* faßte die sklerotischen Bezirke als geschwulstartige Neubildung mit sklerotischen ganglienartigen Zellen auf und bezeichnete sie als „Glioma gangliocellulare". In dieser Bezeichnung sind unsere oben erwähnten charakteristischen Befunde enthalten. Einem neuen Gesichtspunkt in der Betrachtungsweise der Befunde begegnen wir bei Pellizi und Geitlin (mitgeteilt bei *Vogt*). *Pellizzi* faßte die „Großen Zellen" und die fehlerhafte Orientierung und Schichtenbildung in den Rindenzellen als primäre Entwicklungsstörung der nervösen Elemente auf. Die Gliawucherung sei erst sekundär durch oben erwähnte Fehlbildung bedingt. Auch Geitlin stellt die Entwicklungsstörung der Nervenzellen in den Vordergrund": Je nach der Umgebung in die die entwicklungsgestörten Zellen im Laufe der Entwicklung des Gehirns gekommen sind, haben sie, — wie er annimmt — andere Reaktionen ausgelöst. In der Rinde eine enorme Gliose und im Ventrikel, wo auch ein Teil der gestörten Nervenzellen liegen geblieben sein sollen, eine gliöse Bildung von Tumornatur".

Schon *Vogt* fand es wenig plausibel, die „Großen Zellen von Neuroblasten allein abzuleiten. Auf Grund der Tatsache, daß die „Grossen Zellen" bald mehr ganglienartiger, bald mehr gliöser Natur sind, neigt Vogt eher dazu, letztere aus dem Neuralepithel, (vor der Trennung der Elemente in Spongio- und Neuroblasten) abzuleiten. Erst Bielschowsky hat die Herkunft der „Großen Zellen" geklärt, indem er sie in scharf trennbare Gebilde einteilte. Einerseits stellte er Nervenzellstruktur, andererseits Gliastruktur fest, Uebergänge von ganglienzellartigen in gliazellartige Zellelemente gäbe es nicht. B. betonte weiter, daß der Gehirnprozeß nach der Geburt nicht vollkommen abgeschlossen sei, wie alle Autoren vor ihm behauptet hatten, sondern aus den Zellbefunden überall eine andauernde Weiterentwicklung zu erkennen sei. Die Entwicklung des klinischen Bildes von einfachen bis zu sehr umfangreichen Gehirnerscheinungen bestätigt diese Erkenntnis. B. hält weiter „die geschwulstmäßige Entwicklung der Neurogliaelemente für primär und sagt, die Entstehung

atypischer Ganglienzellen sei ein Konpensationsphänomen der fötalen Ganglienzellen gegenüber der proliferierenden Glia". B. meint also, daß auf Grund eines „immanenten Wachstumsreizes" eine Neurogliawucherung einsetzt, die dann sekundär die Nervenzellen innerhalb der Gliawucherung zerstört bzw. in der Umgebung des blastomatösen Prozesses zu übermäßigem Wachstum der Nervenzellen führt.

Diese sehr vage Hypothese müssen wir auf Grund verschiedener Ueberlegungen und auf Grund des mikroskopischen Befundes ablehnen. B. umgeht das Problem, indem er seine Hypothese auf die sehr schwache Grundlage eines „immanenten Wachstumsreizes" stellt. Es handelt sich natürlich nicht um eine Grundlage, sondern es ist nur ein Wort, ohne den Versuch irgend einer Erklärung. Das Problem liegt doch darin, diesen Wachstumsreiz einigermaßen erklären zu können. *Vogt*, — auf *Geitlin* und *Pellizzi* aufbauend — ist mit seiner Vermutung einer geöstrten Entwicklung des Neuralepithels vor der Trennung der Elemente in Glio- und Neuroblasten, d. h. praktisch sowohl einer Entwicklungsstörung der nervösen als auch der gliösen Zellelemente, schon viel tiefer in die Fragestellung der formalen Genese eingedrungen, als B. Ursprünglich ging B. (in seiner ersten Arbeit 1913 sogar so weit, die Annahme eines fehlerhaft entwickelten Urmaterials zu bestreiten, doch hat er in seiner neueren Arbeit (1924) diesen Standpunkt dahingehend „revidiert", daß auch er (wie *Pelizzi*, *Geitlin* und *Vogt*) das entscheidende Moment in einer abwegigen Differenzierung der Neuroblasten sieht. Damit hat B. praktisch seine eigene Hypothese aufgegeben. Seine „blastomatöse" Komponente hat nur noch eine sekundäre Bedeutung. Für die Unmöglichkeit der Hypothese von B. sprechen auch unsere mikroskopischen Befunde, denn wir fanden auch in Rindengebieten, wo keine Gliawucherung festzustellen war, stark veränderte Ganglienzellen, was auch schon *Feriz* in seiner Arbeit betonte.

Zusammenfassend wollen wir über die formale Genese der Gehirnherde folgendes feststellen: Weder die Hypothese von *Pelizzi* und Geitlin nach der einseitig die nervösen Elemente verantwortlich gemacht werden, noch die Hypothese von Bielschowsky, die den blastomatösen Gliaprozeß als primär bezeichnet, genügt, wie wir oben auseinandersetzten, den heutigen Erkenntnissen. Wir wollen uns der Meinung von Feriz anschließen, die sowohl Glawucherung als auch Ganglienzellenveränderungen als primäre Störungen betrachtet und zwar als Ausdruck der schon geschädigten Mutterzellen der Glio- und Neuroblasten. Warum die geschädigten Neuroblasten zu Atrophie neigen und die Glioblasten zu Proliferation entzieht sich unserer Kenntnis. Es hängt dies wohl mit der verschiedenen Differenzierungsstufe zusammen. Die von uns angenommene kolloidale Gewebsumstimmung hängt wahrscheinlich innig mit dem Gliawucherungsprozeß zusammen.

Wie wir nun gesehen haben, ist die formale Genese der Gehirnherde auch heute noch nicht restlos geklärt und es fehlen in dem hypothetischen Gebäude immer noch wichtige Pfeiler. Auch die von Orzechowsky und Nowizki in die Debatte geworfene Behauptung von der Identität der Neurofibromatosis *(Reklinghausen)* mit der T. S. hat nicht klärend für die Auffassung der T. S. gewirkt. Der jahrelange Streit zwischen den beiden Anschauungen hat nur vom Hauptziel weggeführt, denn es ist wohl eine gewisse Aehnlichkeit der Prozesse (Wucherung der Glia einerseits und Wucherung der Schwann'schen Zellen andererseits) vorhanden, die aber keineswegs dazu berechtigt von einer „Neurofibromatosis centralis und peripherica zu sprechen. Die Berechtigung ist weder vom rein anatomischen Standpunkt aus vorhanden, (Gehirn und peripherer Nerv sind ganz verschieden differenzierte nervöse Gewebe) noch vom klinischen Standpunkt aus, denn es sind nur wenige Fälle bekannt geworden, bei denen zufällig T. S. und Morbus Reklinghausen zusammen auftraten *(Urbach* und *Wiedemann* bezweifeln sogar diese wenigen Fälle). *Kufs*, der die Fragestellung vom vererbungspathogenetischen Standpunkt aus beleuchtet, betont, daß eine erbbiologische Einheit der beiden Krankheiten nicht besteht. Er faßt die T. S. und die Neurofibromatose als pathogenetisch einander nahestehende heredofamiliäre Dysplasien mit blastomatösem Einschlag auf, die aber idiotypisch verschieden seinen. —

An dieser Stelle interessiert noch, daß verschiedentlich in der Literatur ein Zusammentreffen der T. S. mit Gliomen geschildert wird *(Meduna* u. a.). Durch diese Beobachtungen gewinnt die Annahme, daß „Gliome ganz ausgesprochen in den Entwicklungsstörungen und Gewebsfehlbildungen (Hamartien) ihren Ursprung haben" *(Dietrich)* eine neue Stütze. Natürlich muß man das Gliom streng von T. S. trennen. Da beim Gliom nur eine Störung des Gliagewebes vorliegt, so kann die Entwicklungsstörung erst zu einem Zeitpunkt erfolgt sein, da eine Differenzierung zu Glio- und Neuroblasten schon vorhanden war. Die Störung im Gliawachstum führte dann zu schrankenloser Wucherung ausschließlich des gliösen Gewebes. Davon unterscheidet sich die T. S. deutlich durch den sehr viel früheren Zeitpunkt des Auftretens der Entwicklungsstörung, wie früher schon ausführlich dargelegt wurde, und die dadurch bedingte Wachstumsstörung, sowohl der nervösen, als auch der gliösen Elemente. —

In einer neueren Arbeit (1937) hat *Helmke* in den Gehirnherden bzw. in den oben schon erwähnten Vakuolen und Lücken in und um die Ganglien- und Gliazellen an alkoholfixiertem Material Glykogen nachgewiesen. Unsere Untersuchungen waren leider negativ, da wir nur formolfixiertes Material zur Verfügung hatten. Daß nur alkoholfixiertes Material zu einem positiven Nachweis von Glykogen führt, hat auch *Helmke* erwähnt. Diese Tatsache muß natürlich bei

neuen Fällen von T. S., die daraufhin untersucht werden, von vornherein berücksichtigt werden.

Da auch am Herzen schon von verschiedenen Untersuchern in den Tumorzellen des Cordomyoms Glykogen gefunden wurde, (auch wir fanden einige Körnchen), führte dies *Helmke* auf Grund verschiedener Ueberlegungen auf eine allgemeine Stoffwechselstörung zurück, die als Nebenerscheinung der T. S. auftritt. Ausgedehnte Nachuntersuchungen (deren Voraussetzung Fixierung in Alkohol ist) müssen natürlich erst erhärten, ob die Glykogenspeicherung tatsächlich auf eine Stoffwechselstörung zurückzuführen ist, oder ob nicht die entwicklungsgestörte Zelle als Ausdruck der Störung des Zellstoffwechsels Glykogen speichert.

II. Formale Genese des Cordomyoms.

Wir wollen zunächst die Punkte vorausschicken, die *Fischer-Wasels* bestimmten, für die vorliegenden Herzgeschwülste die Bezeichnung Cordomyom anstelle von Rhabdomyom einzuführen. Diese sei vor allem deshalb angeführt, weil auch die neuere Literatur am Begriff Rhabdomyom festgehalten hat.

1. Herzmuskulatur ist ganz anders differenziert, als die quergestreifte Muskulatur. Deshalb sollen Herzmuskelgeschwülste anders benannt werden.

2. Geschwülste der Körper- und Herzmuskulatur zeigen ganz verschiedenen Charakter. Erstere sind ausgesprochen bösartig, letztere ausnahmslos gutartig (kein infiltrierendes Wachstum, keine Metastasen).

Um die Gefahr der Verkennung des differenten Charakters der beiden Geschwulstformen zu beseitigen, wollen wir an der Bezeichnung Cordomyom festhalten.

Daß diese Cordomyome des Herzens ein Symptom der T. S. sind, haben wir schon oben erwähnt, es geht das auch aus Statistiken von *Cagnette*, der 50 Prozent und nach *Rehder*, der 63,6 Prozent der Fälle nach Cordomyom mit T. S. verbunden sah, hervor.

Ueber die formale Genese des Cordomyoms herrscht auch noch keine Klarheit. Die erste Deutung stammt von *Virchow* und *Recklinghausen*, die die eigentliche Substanz der Geschwulst als Hyperplasie des Myocards, und die eigentliche Maschenstruktur der Zellschrumpfung betrachteten. Erst *Kolisko* brachte das gefundene Bild in Beziehung mit der embryonalen Entwicklung des Herzens. Er identifizierte die Struktur der Herzknoten mit dem schwammartigen Aufbau des Myocards etwa in der 13. Woche des Embryonallebens. Die Hohlräume betrachtete er als interzelluläre Bildungen. *Seiffert* konnte durch seine Untersuchungen die Strukturverhältnisse näher aufklären. Er fand, daß man die Zelle samt dem ungefärbten Hohlraum und dem gefärbten Mantel als eine stark vergrößerte embryo-

nale Muskelzelle aufzufassen habe. *Abrikosoff* rückte nun deutlich von der „myogenen Theorie" ab, indem er die Entstehung der Tumoren aus den Purkinje'schen Zellen annahm. Im Inhalt der Hohlräume wies er nach Best Glykogen nach (wir konnten dies bestätigen). Er erklärt sich die Hohlraumbildung durch teilweisen Zerfall des Zellprotoplasmas. Darauf führt er dann das Vorhandensein von Glykogen in den Vakuolen zurück. Durch die Vergrößerung der Vakuolen entstehen nach seiner Ansicht die „spinnenartigen" Zellen. *Bundschuh* hält es für wahrscheinlicher, daß „diese Geschwülste schon in dem gemeinsamen Muttergewebe der beiden verschiedenen Muskelsysteme des Herzens vor Eintritt einer Differenzierung in Myocard und Purkinje'sche Fasern angelegt waren". *Lubarsch* schließt sich *Rheders* Ansicht an, die den Geschwulstcharakter in Abrede stellt und eine Gewebsmißbildung als die Grundlage der eigenartigen Erscheinung annimmt.

Daß wir es entsprechend den tuberösen Gehirnherden, mit der Teilerscheinung einer allgemeinen Entwicklungsstörung zu tun haben, die zu einer Gewebsfehlbildung geführt hat, scheint auch uns sicher. Wie man sich den Vorgang aber im Einzelnen vorzustellen hat, bleibt damit noch ungeklärt.

Zusammenfassung.

Es wurde ein Fall von Tuberöser Sklerose mit Cordomyom beschrieben. An Hand der Ergebnisse und der Literatur wurde der Versuch unternommen, den heutigen Stand der Wissenschaft in der Erforschung des Krankheitsbildes zu charakterisieren.

Die pathogenetischen Betrachtungen zeigten, daß die Aetiologie der T. S. vor allem durch die Erbforschung heute weitgehend geklärt ist, während die formale Genese noch viele Fragen offen läßt. Es ist wohl klar, daß es sich bei den Gehirnherden und den Cordomyomen um Gewebsfehlbildungen handelt. Wie man sich deren Zustandekommen aber vorzustellen hat, ist deshalb noch nicht geklärt, weil — wie unsere kritischen Betrachtungen zeigten — verschiedene Hypothesen teils mehr, teils weniger den anatomischen Befunden gerecht werden. Zum Schluß wurde noch darauf hingewiesen, daß die Bezeichnung Rhabdomyom für die vorliegenden Herde unrichtig ist und nach *Fischer-Wasels* durch den Ausdruck Cordomyom ersetzt werden muß.

Literaturverzeichnis.

Die nicht angeführten Arbeiten sind bis 1908 bei *Vogt* zu finden.

1. *Berg, H.* Z. f. d. ges. Neur. 19, 528 (1913)
2. — Z. f. d. ges. Neur. 25, 229 (1914)
3. *Bielschowsky* und *Gallus,* J. f. Psych. u. Neur. 20, I. Ergänzungsheft (1913)
4. — M., Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. 26, 133 (1914)
5. — M., J. f. Psych. u. Neur. 30, 167 (1924)
6. *Bundschuh,* Beitr. Z. path. Anat. 54, 278 (1912)
7. *Dietrich, A.* „Allg. Pathol. Anatomie" II. Bd. (1936), S. 331, Hirzel, Leipz. 1936
8. *Feriz, H.* Virch. Arch. 278, 690—790 (1930)
9. *Fischer-Wasels,* B. Handb. d. Norm. u. Path. Physiol. 14, II (1927)
10. *Hanser, R.* Berliner Klin. Wschr. 12, 278 (1918)
11. *Helmke, K.* Virch. Arch. 300, 130—40 (1937)
12. *Illing, E.* Zbl. f. d. ges. Neur. 80, 523 (1936)
13. *Kufs, H.* Z. f. d. ges. Neur. 18, 291 (1913)
14. — Z. Neur. 128, 236 (1933)
15. *Lubarsch,* Handb. der. Pathol. Bd. II, 482—89 (1924)
16. *Luxenburger,* „Lehrbuch der Psychiatrie" v. Eugen Bleuler, S. 145, J. Springer
17. *Meduna,* Z. Neur. 128, 236 (1931)
18. *Mittasch,* Münchner Med. Wschr. 15, 571 (1922)
19. *Neurath,* Ergebnisse der Allg. Pathol. 12, 732 (1908)
20. *Nieuwenhuijse,* Z. f. d. ges. Neur. 24, 53 (1914)
21. *Orzechowsky,* u. *Nowizki,* Z. Neur. 11, 237 (1912)
22. *Schob, F.* Z. f. d. ges. Neur. 95, 731 (1925)
23. *Schuster,* (Berlin), Zbl. f. d. ges. Neur. 8, 171 (1914)
24. *Steinbiß,* Virch. Arch. 243, 22 (1923)
25. *Vogt, H.* Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 24, 106 (1908)
26. — Z. f. Erforsch. u. Beh. jug. Schwachsinns, 2, 1—16 (1908)
27. — „Die Epilepsie im Kindesalter". Berlin, Karger 1910.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dietrich und Herrn Dozent Dr. Schmidt für die Ueberlassung und Förderung der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Als Sohn des Maschinisten Johannes Bächle und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Schmauder, am 29. 1. 1915 zu Urach geboren, besuchte ich 6 Jahre die Realschule in Urach, dann 3 Jahre die Oberrealschule in Reutlingen, an der ich im Frühjahr 1934 die Reifeprüfung bestand. Nach Ableistung des Arbeitsdiensthalbjahres studierte ich in Tübingen. Ich verbrachte mit Ausnahme eines Semesters in Berlin (S.S. 1937) und eines Semesters in Freiburg (W.S. 1937/38) meine ganze Studienzeit an der Universität in Tübingen, an der ich am 8. September 1939 das Medizinische Staatsexamen bestand.